

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der
europäischen Patentschrift

⑧⑦ EP 0 624 366 B1

⑩ DE 694 00 215 T 2

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/135
A 61 K 9/16
A 61 K 9/20

②① Deutsches Aktenzeichen: 694 00 215.1
⑧⑥ Europäisches Aktenzeichen: 94 303 128.6
⑧⑥ Europäischer Anmeldetag: 29. 4. 94
⑧⑦ Erstveröffentlichung durch das EPA: 17. 11. 94
⑧⑦ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 29. 5. 96
④⑦ Veröffentlichungstag im Patentblatt: 31. 10. 96

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①

10.05.93 DE 4315525 23.11.93 GB 9324045
09.03.94 GB 9404544 14.03.94 GB 9404928

⑦③ Patentinhaber:

Euro-Celtique S.A., Luxemburg/Luxembourg, LU

⑦④ Vertreter:

Serwe, K., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 54290 Trier

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
NL, PT, SE

⑦② Erfinder:

Miller, Ronald Brown, Basle, 4051, CH; Leslie,
Stewart Thomas, Cambridge, GB; Malkowska,
Sandra Therese Antoinette, Ely, Cambridgeshire,
GB; Smith, Kevin John, Histon, Cambridge, GB;
Wimmer, Walter, D-65549 Limburg, DE; Winkler,
Horst, D-65550 Linter, DE; Hahn, Udo, D-56412
Nentershausen, DE; Prater, Derek Allan, Milton,
Cambridge, GB

⑤④ Tramadol enthaltendes Arzneimittel mit verzögerter Wirkstoffabgabe

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 694 00 215 T 2

DE 694 00 215 T 2

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel bzw. Präparat mit kontrollierter Freisetzung zur oralen Verabreichung, Verfahren zu seiner Herstellung und seine medizinische Anwendung. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Präparat mit kontrollierter Freisetzung, das Tramadol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthält.

Tramadol, mit der chemischen Bezeichnung (\pm) -Trans-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, ist ein oral aktives opioides Analgetikum. Präparate mit herkömmlicher Freisetzung in Form von Kapseln, Tropfen und Zäpfchen, die Tramadol oder insbesondere dessen Hydrochlorid-Salz enthalten, sind seit vielen Jahren für die Behandlung von mittleren bis starken Schmerzen im Handel erhältlich. Derartige Präparate bieten jedoch keine kontrollierte Freisetzung von Tramadol. Außerdem sind trotz der seit langem gebräuchlichen Anwendung von Tramadol bisher in der Literatur noch keine tramadolhaltigen Präparate mit kontrollierter Freisetzung zur oralen Verabreichung beschrieben worden.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein orales Tramadolpräparat mit kontrollierter Freisetzung zu schaffen, das sich für eine mindestens zwölfstündliche (z. B. vierundzwanzigstündliche) Verabreichung zur Schmerzbehandlung eignet.

Die vorliegende Erfindung schafft daher ein Präparat mit kontrollierter Freisetzung zur oralen Verabreichung, das Tramadol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthält.

Geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze von Tramadol zur erfindungsgemäßen Verwendung sind die dem Fachmann bekannten Salze, wie z. B. pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze. Das Hydrochlorid wird besonders bevorzugt.

Ein erfindungsgemäßes Präparat mit kontrollierter Freisetzung ist ein Präparat, das im Verlauf einer längeren Zeitspanne eine langsame Freisetzung eines Arzneimittels zustande bringt, wodurch die Wirkungsdauer des Arzneimittels über die durch herkömmliche Abgabe erreichte Dauer hinaus verlängert wird. Ein solches Präparat hält vorzugsweise die Konzentration eines Arzneimittels im Blut mindestens 12 Stunden lang innerhalb des therapeutischen Bereichs.

Die Auflösungsgeschwindigkeit in vitro nach der Freisetzung des erfindungsgemäßen Präparats mit kontrollierter Freisetzung zur täglich zweimaligen Verabreichung liegt zwischen 5 und 50 Gew.-% freigesetzten

Tramadols nach 1 Stunde, zwischen 10 und 75 Gew.-% freigesetzten Tramadols nach 2 Stunden, zwischen 20 und 95 Gew.-% freigesetzten Tramadols nach 4 Stunden, zwischen 40 und 100 Gew.-% freigesetzten Tramadols nach 8 Stunden, bei mehr als 50 Gew.-% freigesetzten Tramadols nach 12 Stunden, mehr als
5 70 Gew.-% freigesetzten Tramadols nach 18 Stunden und mehr als 80 Gew.-% freigesetzten Tramadols nach 24 Stunden.

Ferner bevorzugt man im Falle eines Präparats mit kontrollierter Freisetzung zur täglich zweimaligen Verabreichung, daß im Anschluß an die orale Verabreichung nach 8 Stunden 70 bis 95 Gew.-% Tramadol, nach 10
10 Stunden 77 bis 97 Gew.-% Tramadol und nach 12 Stunden 80 bis 100 Gew.-% Tramadol in vivo absorbiert sind.

Eine zur täglich zweimaligen Dosierung geeignete erfindungsgemäße Formulierung kann einen t_{\max} -Wert von 1,5 bis 8 Stunden, vorzugsweise von 2 bis 7 Stunden, und einen W_{50} -Wert im Bereich von 7 bis 16 Stunden
15 aufweisen.

Der W_{50} -Parameter definiert die Breite des Plasmaprofils bei 50% C_{\max} , d. h. die Zeitspanne, in der Plasmakonzentrationen größer oder gleich 50% der Spitzenkonzentration sind. Der Parameter wird durch lineare Interpolation der beobachteten Daten bestimmt und stellt die Zeitdifferenz
20 zwischen dem ersten (oder einzigen) Schnittpunkt bei ansteigender Kurve und dem letzten (oder einzigen) Schnittpunkt bei abfallender Kurve im Plasmaprofil dar.

Die hier erwähnten in-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeiten sind, wenn nicht anders angegeben, die Werte, die man durch Messung unter Anwendung
25 der Ph. Eur. Paddle Method bei 100 U/min in 900 ml 0,1 N Salzsäure bei 37°C und mit UV-Nachweis bei 270 nm erhält.

Das erfindungsgemäße Präparat mit kontrollierter Freisetzung enthält vorzugsweise eine analgetisch wirksame Menge Tramadol oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, zweckmäßigerweise im Bereich von
30 50 bis 800 mg, insbesondere 100, 200, 300, 400 bis 600 mg (berechnet als Tramadolhydrochlorid) pro Dosierungseinheit.

Das erfindungsgemäße Präparat mit kontrollierter Freisetzung kann z. B. in Form von Körnchen, Kügelchen, Pellets, Teilchengemengen, Kapseln, Tabletten, Kissen, Suspensionen mit kontrollierter Freisetzung oder in
35 irgendeiner anderen geeigneten Dosierungsform, die solche Körnchen, Kügelchen, Pellets oder Teilchengemenge einschließt, verabreicht werden.

Der Wirkstoff in dem erfindungsgemäßen Präparat kann geeigneterweise in eine Matrix eingelagert werden. Dabei kann es sich um irgendeine Matrix handeln, die eine kontrollierte Freisetzung von Tramadol über eine Zeitspanne von zwölf Stunden ermöglicht und vorzugsweise in-vitro-
5 Auflösungsraten und in-vivo-Absorptionsraten von Tramadol innerhalb der oben angegebenen Bereiche liefert. Die Matrix ist vorzugsweise eine Matrix mit kontrollierter Freisetzung. Als Alternative können Matrizen mit normaler Freisetzung verwendet werden, die eine Beschichtung aufweisen, welche für die kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs sorgt.

10 Geeignete Materialien für die Einlagerung in eine Matrix mit kontrollierter Freisetzung sind unter anderen:

(a) Hydrophile oder hydrophobe Polymere, wie z. B. Pflanzengummis, Celluloseether, Acrylharze und aus Protein abgeleitete Materialien. Von diesen Polymeren werden die Celluloseether, speziell Alkylcellulosen,
15 bevorzugt. Das Präparat kann zweckmäßigerweise 1 Gew.-% bis 80 Gew.-% eines oder mehrerer hydrophiler oder hydrophober Polymere enthalten.

(b) Verdauliche, langkettige (C_8 - C_{50} , insbesondere C_{12} - C_{40}), substituierte oder nichtsubstituierte Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Fettsäuren, Fettalkohole, Glycerylester von Fettsäuren, Mineral- und
20 Pflanzenöle und -wachse. Bevorzugt werden Kohlenwasserstoffe mit einem Schmelzpunkt zwischen 25 und 90°C. Von diesen langkettigen Kohlenwasserstoffmaterialien werden (aliphatische) Fettalkohole bevorzugt. Das Präparat kann zweckmäßigerweise bis zu 60 Gew.-% mindestens eines verdaulichen langkettigen Kohlenwasserstoffs enthalten.

25 (c) Polyalkylenglycole. Das Präparat kann geeigneterweise bis zu 60 Gew.-% eines oder mehrerer Polyalkylenglycole enthalten.

Eine besonders geeignete Matrix mit kontrollierter Freisetzung weist eine oder mehrere Alkylcellulosen und einen oder mehrere aliphatische C_{12} - C_{36} -Alkohole auf. Die Alkylcellulose ist vorzugsweise eine C_1 - C_6 -
30 Alkylcellulose, insbesondere Ethylcellulose. Das erfindungsgemäße Präparat mit kontrollierter Freisetzung enthält vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-%, insbesondere 2 bis 15 Gew.-% einer oder mehrerer Alkylcellulosen.

Der aliphatische Alkohol kann zweckmäßigerweise Laurylalkohol, Myristylalkohol oder Stearylalkohol sein, ist aber vorzugsweise
35 Cetylalkohol oder noch besser Cetostearylalkohol. Das Präparat mit kontrollierter Freisetzung enthält geeigneterweise 5 bis 30 Gew.-% aliphatischen Alkohol, insbesondere 10 bis 25 Gew.-% aliphatischen Alkohol.

Wahlweise kann die Matrix mit kontrollierter Freisetzung auch andere pharmazeutisch annehmbare Bestandteile enthalten, die in der Pharmazie gebräuchlich sind, wie z. B. Verdünnungsmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Granulationshilfsmittel, Färbemittel, Geschmacksstoffe, oberflächenaktive Substanzen, pH-Regulierungsmittel, Antihafmittel und Gleitmittel, z. B. Dibutylsebacat, Ammoniumhydroxid, Oleinsäure und kolloidales Siliciumdioxid.

Das erfindungsgemäße Präparat mit kontrollierter Freisetzung kann zweckmäßigerweise befilmt werden, wobei irgendein in der Pharmazie gebräuchliches Befilmungsmaterial verwendet wird. Vorzugsweise wird ein wäßriger Filmüberzug verwendet.

Als Alternative kann das erfindungsgemäße Präparat mit kontrollierter Freisetzung eine Matrix mit normaler Freisetzung aufweisen, die mit einem Überzug mit kontrollierter Freisetzung versehen ist. Vorzugsweise weist das Präparat befilmte Kügelchen auf, die den Wirkstoff und ein kugelbildendes Mittel enthalten.

Das kugelbildende Mittel kann irgendein geeignetes, pharmazeutisch annehmbares Material sein, das zusammen mit dem Wirkstoff zu Kügelchen geformt werden kann. Ein bevorzugtes kugelbildendes Mittel ist mikrokristalline Cellulose. Als geeignete mikrokristalline Cellulose kann z. B. Avicel PH 101 oder Avicel PH 102 (Warenzeichen, FMC Corporation) verwendet werden.

Wahlweise können die Kügelchen andere, in der Pharmazie gebräuchliche, pharmazeutisch annehmbare Bestandteile enthalten, wie z. B. Bindemittel, Füllstoffe und Färbemittel. Geeignete Bindemittel sind unter anderen wasserlösliche Polymere, wasserlösliche Hydroxyalkylcellulosen, wie z. B. Hydroxypropylcellulose, oder wasserunlösliche Polymere (die außerdem kontrollierte Freisetzungseigenschaften beitragen können), wie z. B. Acrylpolymere, oder Copolymere, beispielsweise Ethylcellulose. Zu den geeigneten Füllstoffen gehört Lactose.

Die Kügelchen werden mit einem Material beschichtet, das die Freisetzung des Wirkstoffs mit kontrollierter Geschwindigkeit in einem wäßrigen Medium gestattet. Geeignete Beschichtungsmaterialien mit kontrollierter Freisetzung sind unter anderen wasserunlösliche Wachse und Polymere, wie z. B. Polymethacrylate (beispielsweise Eudragit-Polymere (Warenzeichen)) oder wasserunlösliche Cellulosen, insbesondere Ethylcellulose. Wahlweise können wasserlösliche Polymere beigemischt werden.

wie z. B. Polyvinylpyrrolidon, oder wasserlösliche Cellulosen, wie z. B. Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose. Wahlweise können weitere wasserlösliche Mittel zugesetzt werden, wie z. B. Polysorbat 80.

Als Alternative kann das Arzneimittel als Überzug auf inerte
5 ungleichartige Kügelchen aufgebracht werden, und die mit dem Arzneimittel überzogenen Kügelchen können mit einem Material beschichtet werden, das eine Kontrolle der Freisetzung des Wirkstoffs in das wäßrige Medium gestattet.

In einer weiteren Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung
10 ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Präparats mit kontrollierter Freisetzung, bei dem Tramadol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon einer Matrix mit kontrollierter Freisetzung beigemischt wird, zum Beispiel durch:

(a) Granulieren eines Gemischs aus Tramadol oder einem
15 pharmazeutisch annehmbaren Salz davon und einer oder mehreren Alkylcellulosen;

(b) Mischen der alkylcellulosehaltigen Körnchen mit einem oder mehreren aliphatischen C₁₂₋₃₆-Alkoholen; und wahlweise

(c) Formen und Pressen der Körnchen und auf Wunsch Befilmen; oder

20 (d) Granulieren eines Gemischs aus Tramadol oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon, Lactose und einer oder mehreren Alkylcellulosen mit einem oder mehreren aliphatischen C₁₂₋₃₆-Alkoholen; und wahlweise

(e) Formen und Pressen der Körnchen und auf Wunsch Befilmen.

25 Das erfindungsgemäße Präparat mit kontrollierter Freisetzung kann auch in Form von befilmten Kügelchen durch die folgenden Schritte hergestellt werden:

(a) Granulieren des Gemischs aus Tramadol oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon und einem kugelbildenden Mittel;

30 (b) Extrudieren des granulierten Gemischs zu einem Extrudat;

(c) Formen des Extrudats zu Kügelchen; und

(d) Beschichten der Kügelchen mit einem Filmüberzug.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Einheitsdosierungsform weist eine Kapsel auf, die mit Teilchen mit kontrollierter Freisetzung gefüllt ist,
35 welche im wesentlichen den Wirkstoff, einen hydrophoben schmelzbaren Träger

oder ein Verdünnungsmittel und wahlweise einen hydrophilen Freisetzungsmodifikator aufweisen. Im einzelnen werden die Teilchen mit kontrollierter Freisetzung vorzugsweise nach einem Verfahren hergestellt, welches die Bildung eines Gemischs aus einem trockenen Wirkstoff und schmelzbaren Materialien zur Freisetzungskontrolle aufweist, mit anschließender mechanischer Verarbeitung des Gemischs in einem Schnellmischer mit einer Energieaufnahme, die zum Schmelzen oder Erweichen des schmelzbaren Materials ausreicht, wodurch dieses mit dem Wirkstoff Teilchen bildet. Die entstehenden Teilchen werden nach dem Abkühlen auf geeignete Weise gesiebt, um Teilchen mit einem Korngrößenbereich von 0,1 bis 3,0 mm, vorzugsweise von 0,25 bis 2,0 mm zu ergeben. Weiter unten wird ein erfindungsgemäßes Beispiel beschrieben, das sich für die industrielle Produktion von Dosierungseinheiten eignet.

Bei der Anwendung eines solchen Verarbeitungsverfahrens hat sich gezeigt, daß die zu verarbeitende Zusammensetzung, um die gewünschten Freisetzungskennwerte (sowohl in vivo als auch in vitro, wie oben erörtert) besonders mühelos zu erreichen, zwei wesentliche Bestandteile aufweisen sollte, nämlich:

- (a) Tramadol oder ein Salz davon; und
- (b) einen hydrophoben schmelzbaren Träger oder ein Verdünnungsmittel; wahlweise zusammen mit
- (c) eine Komponente zur Freisetzungskontrolle, die ein wasserlösliches schmelzbares Material oder ein aus Feststoffteilchen bestehendes lösliches oder unlösliches, organisches oder anorganisches Material aufweist.

Wir haben festgestellt, daß der Gesamtanteil des Tramadols oder des pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in der Zusammensetzung innerhalb weiter Grenzen variieren kann, z. B. von 10 bis 90 Gew.-%.

Die hydrophobe schmelzbare Komponente (b) sollte ein hydrophobes Material sein, wie z. B. ein natürliches oder synthetisches Wachs oder Öl, z. B. gehärtetes Pflanzenöl, gehärtetes Ricinusöl, mikrokristallines Wachs, Bienenwachs, Carnaubawachs oder Glycerylmonostearat, und hat geeigneterweise einen Schmelzpunkt von 35 bis 140°C, vorzugsweise von 45 bis 110°C.

Die freisetzungsmodifizierende Komponente (c) ist bei Verwendung eines wasserlöslichen schmelzbaren Materials zweckmäßigerweise ein Polyethylenglycol und bei Verwendung eines teilchenförmigen Materials

zweckmäßigerweise ein pharmazeutisch annehmbares Material, wie etwa Dicalciumphosphat oder Lactose.

Ein weiteres bevorzugtes Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Formulierung weist auf:

- 5 (a) mechanische Verarbeitung eines Gemischs aus Tramadol oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz in Teilchenform und einem teilchenförmigen hydrophoben schmelzbaren Träger oder Verdünnungsmittel mit einem Schmelzpunkt von 35 bis 140°C und wahlweise einer Freisetzungskontrollkomponente, die ein wasserlösliches schmelzbares
10 Material aufweist, oder einem teilchenförmigen, löslichen oder unlöslichen organischen oder anorganischen Material in einem Schnellmischer mit einer Geschwindigkeit und einer Energieaufnahme, die das Schmelzen oder Erweichen des Trägers oder Verdünnungsmittels zuläßt, wodurch dieses Agglomerate bildet;
- 15 (b) Zerkleinern der größeren Agglomerate, um Keimkristalle für die kontrollierte Freisetzung zu erhalten; und
- (c) fortgesetzte mechanische Verarbeitung, wahlweise mit weiterer Zugabe eines geringen Anteils des Trägers oder Verdünnungsmittels;
- (d) Wahlweise ein- oder mehrmalige Wiederholung der Schritte (c)
20 und möglicherweise (b).

Dieses Verfahren kann eine hohe Ausbeute (über 80%) von Teilchen in einem gewünschten Größenbereich und mit einer gewünschten Gleichmäßigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit von Tramadol oder dessen Salz liefern.

Die entstehenden Teilchen können gesiebt werden, um etwaiges Grob-
25 oder Feingut zu entfernen, und dann zu den gewünschten Dosierungseinheiten geformt werden, beispielsweise durch Einbetten in Hartgelatinekapselformen, welche die gewünschte Wirkstoffdosis enthalten, oder durch Pressen zu Tabletten.

Bei diesem erfindungsgemäßen Verfahren wird vorzugsweise das gesamte
30 Tramadol oder dessen Salz im Schritt (a) zusammen mit einem Hauptteil des verwendeten hydrophoben schmelzbaren Freisetzungskontrollmaterials zugegeben. Der Anteil des im Schritt (a) zugegebenen schmelzbaren Freisetzungskontrollmaterials liegt vorzugsweise zwischen 10 und 90 Gew.-% des Gesamtanteils der im gesamten Herstellungsverlauf zugegebenen
35 Bestandteile, noch besser zwischen 20 und 70 Gew.-%.

Die Phase (a) des Verfahrens kann in herkömmlichen Schnellmischern mit einem Innenraum aus normalem rostfreiem Stahl ausgeführt werden, z. B. in einem Collette Vactron 75 oder einem gleichwertigen Mischer. Das Gemisch wird verarbeitet, bis eine Bettemperatur von etwa 40°C oder darüber
5 erreicht ist und das entstehende Gemisch eine bindige, körnige Struktur annimmt, mit Teilchengrößen von etwa 1 bis 3 mm bis zu feinkörnigem Pulver im Falle von nichtaggregiertem Ausgangsmaterial. Derartiges Material hat im Falle der weiter unten beschriebenen Ausführungsbeispiele das Aussehen von Agglomeraten, die nach Abkühlung unter 40°C strukturelle Integrität und
10 Beständigkeit gegen Zerquetschen zwischen den Fingern aufweisen. In dieser Phase sind die Agglomerate von unregelmäßiger Größe, Form und unregelmäßigem Aussehen.

Die Agglomerate läßt man vorzugsweise abkühlen. Die bei der Abkühlung erreichte Temperatur ist nicht kritisch, und es kann zweckmäßigerweise eine
15 Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis zu 37°C verwendet werden.

Die Agglomerate werden durch irgendwelche geeigneten Mittel zerkleinert, die zu grobkörnige Agglomerate zerkleinern und ein Gemisch aus Pulver und kleinen Teilchen mit einem Durchmesser von vorzugsweise weniger als 2 mm erzeugen. Gegenwärtig wird die Klassierung vorzugsweise mit Hilfe
20 eines Jackson Crockatt-Granulators mit geeignet bemessenem Maschensieb oder mit Hilfe eines Comil mit entsprechend bemessenem Klassiersieb ausgeführt. Wir haben festgestellt, daß bei Verwendung einer zu kleinen Maschenweite in der obenerwähnten Vorrichtung die unter der Wirkung des Flügels oder des Impellers schmelzenden Agglomerate das Maschensieb verstopfen und einen
25 weiteren Durchsatz des Gemischs verhindern, wodurch sich die Ausbeute verringert. Eine Maschenweite von 12 hat sich als hinreichend erwiesen.

Das klassierte Material wird wieder dem Schnellmischer zugeführt, und die Verarbeitung wird fortgesetzt. Es besteht die Ansicht, daß dadurch die feineren Teilchen zu Teilchen eines einheitlichen Größenbereichs verkittet
30 werden.

In einer bevorzugten Form des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Verarbeitung des klassierten Materials so lange fortgesetzt, bis die verwendeten hydrophoben schmelzbaren Materialien sich zu erweichen beziehungsweise zu schmelzen beginnen, und dann wird wahlweise zusätzliches
35 hydrophobes schmelzbares Material zugesetzt. Das Mischen wird fortgesetzt, bis sich das Gemisch in Teilchen des gewünschten, vorgegebenen Größenbereichs umgewandelt hat.

Um eine gleichmäßige Energieaufnahme der Bestandteile im Schnellmischer sicherzustellen, wird vorzugsweise zumindest ein Teil der Energie mittels Mikrowellenenergie zugeführt.

Energie kann auch durch andere Mittel abgegeben werden, wie z. B. durch einen Heizmantel oder über den Impeller und die Zerkleinerungsflügel des Mixers.

Nach dem Formen der Teilchen werden diese abgekühlt, oder man läßt sie abkühlen, und dann können die Teilchen gesiebt werden, um etwaiges Grob- oder Feingut zu entfernen.

Die entstandenen Teilchen können zur erfindungsgemäßen Herstellung von Dosierungseinheiten, beispielsweise in Form von Tabletten oder Kapseln, auf an sich bekannte Weise verwendet werden.

Wir haben auch festgestellt, daß Teilchen, die Tramadol oder ein Salz davon enthalten und durch eine Schmelzverarbeitung hergestellt werden, wie in der Anmeldung PCT/SE93/00225 beschrieben, und das in unserer älteren, unveröffentlichten GB-A-9324045.5, eingereicht am 23. November 1993, beschriebene und beanspruchte Verfahren sowie das hier beschriebene Verfahren bei der Verarbeitung zur Tablettenform besonders gut verwendbar sind.

Wir haben festgestellt, daß durch geeignete Auswahl der Materialien, die beim Formen der Teilchen und beim Tablettieren verwendet werden, und der Anteile, in denen sie eingesetzt werden, eine weitgehende Kontrolle der endgültigen Auflösungs- und Freisetzungsgeschwindigkeiten des Tramadols oder dessen Salzes aus den gepreßten Tabletten ermöglicht wird.

Zum erfindungsgemäßen Formen einer Tablette werden gewöhnlich den gemäß der obigen Beschreibung hergestellten Teilchen Tablettiervehikel oder -träger beigemischt, beispielsweise ein oder mehrere Standardträger, wie z. B. Verdünnungsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Fließmittel, Aufschlußmittel, oberflächenaktive Substanzen oder wasserlösliche Polymermaterialien.

Geeignete Verdünnungsmittel sind beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose und Dicalciumphosphat. Geeignete Gleitmittel sind beispielsweise Magnesiumstearat und Natriumstearyl fumarat. Geeignete Bindemittel sind beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und Methylcellulose.

Geeignete Aufschlußmittel sind Stärke, Natriumstärkeglycolat, Crospovidon und Croscarmalosenatrium.

Geeignete oberflächenaktive Substanzen sind Poloxamer 188®, Polysorbat 80 und Natriumlaurylsulfat.

5 Geeignete Fließmittel sind Talkum und kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid.

Geeignete wasserlösliche Polymere sind PEG mit Molekulargewichten im Bereich von 1000 bis 6000.

10 Zur erfindungsgemäßen Herstellung von Tabletten können erfindungsgemäß produzierte Teilchen mit dem (den) gewünschten Träger(n), falls vorhanden, unter Anwendung herkömmlicher Verfahren vermischt oder vermengt werden, z. B. mit Hilfe eines Y-Kegel- oder Bunkermischers, und das entstehende Gemisch kann unter Verwendung einer Tablettierform von geeigneter Größe nach einem herkömmlichen Tablettierverfahren gepreßt
15 werden. Tabletten können mit Hilfe herkömmlicher Tablettiermaschinen produziert werden und wurden in den weiter unten beschriebenen Ausführungsbeispielen auf einer normalen F3 Manesty-Maschine mit Einzelstempel oder einer Kilian RLE15-Drehtablettiermaschine produziert.

Allgemein gesagt, stellen wir fest, daß selbst mit einem so leicht
20 wasserlöslichen Wirkstoff wie Tramadol oder einem Salz davon Tabletten, die durch Pressen nach Standardverfahren geformt werden, sehr niedrige Freisetzungsgeschwindigkeiten des Wirkstoffs ergeben, die beispielsweise einer Freisetzung im Verlauf einer Zeitspanne von mehr als 24 Stunden, sagen wir, von mehr als 36 Stunden entsprechen. Wir haben festgestellt, daß
25 das Freisetzungsprofil auf mehrere Arten eingestellt werden kann. Zum Beispiel wird eine höhere Arzneimittelbeladung mit erhöhten Freisetzungsgeschwindigkeiten verbunden sein; die Verwendung größerer Anteile des wasserlöslichen schmelzbaren Materials in den Teilchen oder einer oberflächenaktiven Substanz in der Tablettenformulierung wird ebenfalls mit
30 einer höheren Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs verbunden sein. Durch Kontrolle der relativen Mengen dieser Bestandteile ist es möglich, das Freisetzungsprofil des Tramadols oder dessen Salzes einzustellen.

Zum besseren Verständnis der Erfindung werden lediglich zu Erläuterungszwecken die nachstehenden Beispiele angegeben.

BEISPIEL 1

Es wurden Tabletten mit der folgenden Formulierung hergestellt:

		mg/Tablette
	Tramadolhydrochlorid	100
5	Lactose Ph. Eur.	68,0
	Ethylcellulose (Surelease® 25% Feststoffe)	15
	gereinigtes Wasser Ph. Eur.	13,3*
	Cetostearylalkohol Ph. Eur. (Dehydag-Wachs 0)	42,00
10	Magnesiumstearat Ph. Eur.	2,00
	gereinigtes Talkum Ph. Eur.	<u>3,00</u>
		230,00

* Während der Verarbeitung entfernt.

Tramadolhydrochlorid (100 mg) und Lactose (68 mg) wurden granuliert,
15 in einen Fließbettgranulator übertragen und mit Ethylcellulose (15 mg) und
Wasser besprüht. Die Körnchen wurden dann bei 60°C getrocknet und durch ein
1 mm-Klassiersieb passiert.

Den erwärmten tramadolhaltigen Körnchen wurde geschmolzener
Cetostearylalkohol (42 mg) zugesetzt, und das Ganze wurde gründlich
20 vermischt. Die Körnchen wurden zum Abkühlen stengelassen und durch ein
1,6 mm-Klassiersieb gegeben. Gereinigtes Talkum und Magnesiumstearat wurden
zugesetzt und mit den Körnchen vermischt. Dann wurden die Körnchen zu
Tabletten gepreßt.

Die Tabletten wurden mit einem Filmüberzug mit der unten angegebenen
25 Formulierung beschichtet.

		mg/Tablette
	Hydroxypropylmethylcellulose	0,770
	Ph. Eur. 15 cP (Methocel E15)	
	Hydroxypropylmethylcellulose	3,87
30	Ph. Eur. 5 cP (Methocel E5)	
	Opaspray M-1-7111B (33% Feststoffe)	2,57
	Polyethylenglycol 400 USNF	0,520
	gereinigtes Talkum Ph. Eur.	0,270
	gereinigtes Wasser Ph. Eur.	55,52*

35

* Während der Verarbeitung entfernen.

BEISPIEL 2

Es wurden Tabletten mit der folgenden Formulierung hergestellt:

		mg/Tablette
	Tramadolhydrochlorid	100,0
5	Lactose Ph. Eur.	58,0
	Ethylcellulose USNF (Ethocel 45 CP)	15,0
	Cetostearylalkohol Ph. Eur. (Dehydag-Wachs 0)	52,0
10	Magnesiumstearat Ph. Eur.	2,00
	gereinigtes Talkum Ph. Eur.	3,00

Ein Gemisch aus Tramadolhydrochlorid (100 mg), Lactose (58 mg) und Ethylcellulose (15 mg) wurde granuliert, während gleichzeitig geschmolzener Cetostearylalkohol (52 mg) zugegeben wurde, und das Ganze wurde gründlich vermisch. Das Granulat wurde zum Abkühlen stehengelassen und durch ein 1,6 mm-Klassiersieb gegeben. Gereinigtes Talkum und Magnesiumstearat wurden zugesetzt und mit dem Granulat vermisch. Das Granulat wurde dann zu Tabletten gepreßt, die mit einem Filmüberzug mit der in Beispiel 1 angegebenen Formulierung beschichtet wurden.

BEISPIEL 3

Befilmte Tabletten mit der nachstehenden Formulierung wurden nach dem im Beispiel 2 beschriebenen Verfahren hergestellt:

		mg/Tablette
25	Tramadolhydrochlorid	100,0
	Lactose Ph. Eur.	70,50
	Hydroxyethylcellulose Ph. Eur.	12,50
	Cetostearylalkohol Ph. Eur.	42,00
	Magnesiumstearat Ph. Eur.	2,00
30	gereinigtes Talkum Ph. Eur.	3,00

IN-VITRO-AUFLÖSUNGSUNTERSUCHUNGEN

In-vitro-Auflösungsuntersuchungen wurden an Tabletten durchgeführt, die gemäß der obigen Beschreibung hergestellt worden waren. Die Ergebnisse sind in Tabelle I angegeben.

TABELLE I

Freigesetztes Tramadol in Gew.-%			
Zeit (St)	Beispiel 1	Beispiel 2*	Beispiel 3
1	39	35	43
2	52	47	60
4	67	62	84
8	82	78	97
12	90	86	-

10 * Gemessen am Tablettenkern

In einem Versuch mit 12 gesunden Freiwilligen wurden nach Verabreichen einer Tablette gemäß Beispiel 2 die in Fig. 1 dargestellten Serumspiegel von Tramadol festgestellt.

15 BEISPIELE 4 UND 5

Teilchen mit den in der untenstehenden Tabelle II angegebenen Formulierungen wurden durch die folgenden Schritte hergestellt:

- i. Einbringen der Bestandteile (a) und (c) (Gesamt-Chargengewicht 0,7 kg) in die Schüssel eines Collette Graal-Mischers von 10 Liter Fassungsvermögen (oder eines gleichwertigen Mischers), der mit Misch- und Granulierflügeln mit veränderlicher Drehzahl ausgestattet ist;
- ii. Mischen der Bestandteile bei etwa 150-1000 U/min bei gleichzeitiger Anwendung von Wärme, bis der Inhalt der Schüssel agglomeriert ist.
- 25 iii. Klassieren des agglomerierten Materials mittels Passieren durch einen Comil und/oder Jackson Crockatt-Granulator, um Keimkristalle mit kontrollierter Freisetzung zu erhalten.
- iv. Erwärmen und Mischen des klassierten Materials in der Schüssel eines 10 Liter-Collette Graal-Mischers, bis gleichmäßige Teilchengemenge des gewünschten, vorgegebenen Größenbereichs mit einer Ausbeute von 30 mehr als 80% gebildet werden. Dies dauert etwa 5 Minuten.
- v. Austrag der Teilchengemenge aus dem Mischer und Sieben der Teilchen, um die zwischen Sieben mit 0,5 und 2 mm Maschenweite aufgefangenen Teilchengemenge abzutrennen.

TABELLE II

Beispiel	4	5
(a) Tramadolhydrochlorid (Gew.-%)	50	75
(b) gehärtetes Pflanzenöl (Gew.-%)	50	25

5

BEISPIEL 6

Proben der Teilchen von Beispiel 4 wurden mit Hilfe eines Y-Kegel- oder Bunkermischers mit Magnesiumstearat und gereinigtem Talkum vermischt. Das Gemisch wurde dann unter Verwendung eines kapselförmigen Werkzeugs von
 10 (1) 14 x 6 mm, (2) 16 x 7 mm oder (3) 18,6 x 7,5 mm auf einer F3 Manesty-Tablettiermaschine mit Einzelstempel zu Tabletten gepreßt, wodurch man 200, 300 und 400 mg Tramadolhydrochlorid erhielt. Die Mengen der Bestandteile pro Dosiseinheit waren die folgenden:

TABELLE III

15	TABLETTE	mg/Tablette		
	Bestandteil	1	2	3
	Tramadolhydrochlorid	200	300	400
	gehärtetes Pflanzenöl	200	300	400
	Zwischensumme	400	600	800
20	gereinigtes Talkum	12,63	18,95	25,26
	Magnesiumstearat	8,42	12,63	16,84

Die Tabletten wurden durch Auflösung unter Anwendung der Ph. Eur. Paddelmethode bei 100 U/min mit 0,1 N HCl bewertet.

25 Zur Bewertung der ungepreßten Teilchen wurde das Ph. Eur. Paddel durch einen modifizierten Ph. Eur. Korb ersetzt.

Die Ergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle IV angegeben:

TABELLE IV

Stunden nach Beginn des Tests	Teilchen	Tablette 1	Tablette 2	Tablette 3
	% freigesetztes Tramadolhydrochlorid			
1	54	16	15	15
2	68	23	20	21
3	76	28	25	25
4	82	32	28	28
6	89	40	35	35
8	93	46	41	40
10	96	50	45	45
12	98	55	49	49
16	100	63	57	56
20	NR	70	63	NR

* NR: nicht registriert

Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit des Tablettierens bei der Verringerung der Freisetzungsgeschwindigkeit.

BEISPIEL 7

Proben der Teilchen von Beispiel 5 wurden dann unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens wie in Beispiel 3 tablettiert, wobei die Bestandteile pro Dosiseinheit in den folgenden Mengen zugegeben wurden:

TABELLE V

TABLETTE	mg/Tablette		
	4	5	6
Bestandteil			
Tramadolhydrochlorid	200	300	400
gehärtetes Pflanzenöl	66,7	100	133
Zwischensumme	266,7	400	533
gereinigtes Talkum	7,63	11,44	15,25
Magnesiumstearat	5,16	7,63	10,17

Die Tabletten und Proben ungepreßter Teilchengemenge (wobei jede Probe 400 mg Tramadolhydrochlorid enthielt) wurden nach dem weiter oben ebenfalls beschriebenen Auflösungsverfahren bewertet. Die Ergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle VI dargestellt:

TABELLE VI

	Stunden nach Beginn des Tests	Teilchen	Tablette 4	Tablette 5	Tablette 6
		% freigesetztes Tramadolhydrochlorid			
5	1	77	43	40	42
	2	92	64	55	56
	3	98	75	65	66
	4	100	83	72	73
	6	102	94	83	84
10	8	102	100	91	91
	10	102	NR	96	97

Diese Ergebnisse zeigen, daß durch Erhöhen der Beladung mit in Wasser leichtlöslichem Tramadolhydrochlorid (75 Gew.-% in diesem Beispiel, verglichen mit 50 Gew.-% in Beispiel 6) eine wesentlich höhere Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs erreicht werden kann.

BEISPIEL 8

Beispiel 8 wurde mit der folgenden Formulierung wiederholt:

	Tramadolhydrochlorid	200 mg/Tablette
20	gehärtetes Pflanzenöl	163,0 mg/Tablette

Die entstehenden Teilchengemenge wurden ebenso wie in Beispiel mit den folgenden Komponenten vermischt:

	gereinigtes Talkum	11,5 mg/Tablette
	Magnesiumstearat	7,66 mg/Tablette

25 Das Gemisch wurde dann gepreßt, wie in Beispiel 6 beschrieben, wobei aber normale, konkave, kapselförmige Plan/Plan-Stempel von 15 mm x 6,5 mm verwendet wurden.

Die entstehenden Tabletten wurden dann nach dem oben beschriebenen Auflösungsverfahren bewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle V dargestellt.

5

10

Stunden nach Beginn des Tests	% freigesetztes Tramadolhydrochlorid
1	20
2	27
3	32
4	37
6	44
8	50
10	55
12	60
16	67
20	73
24	77

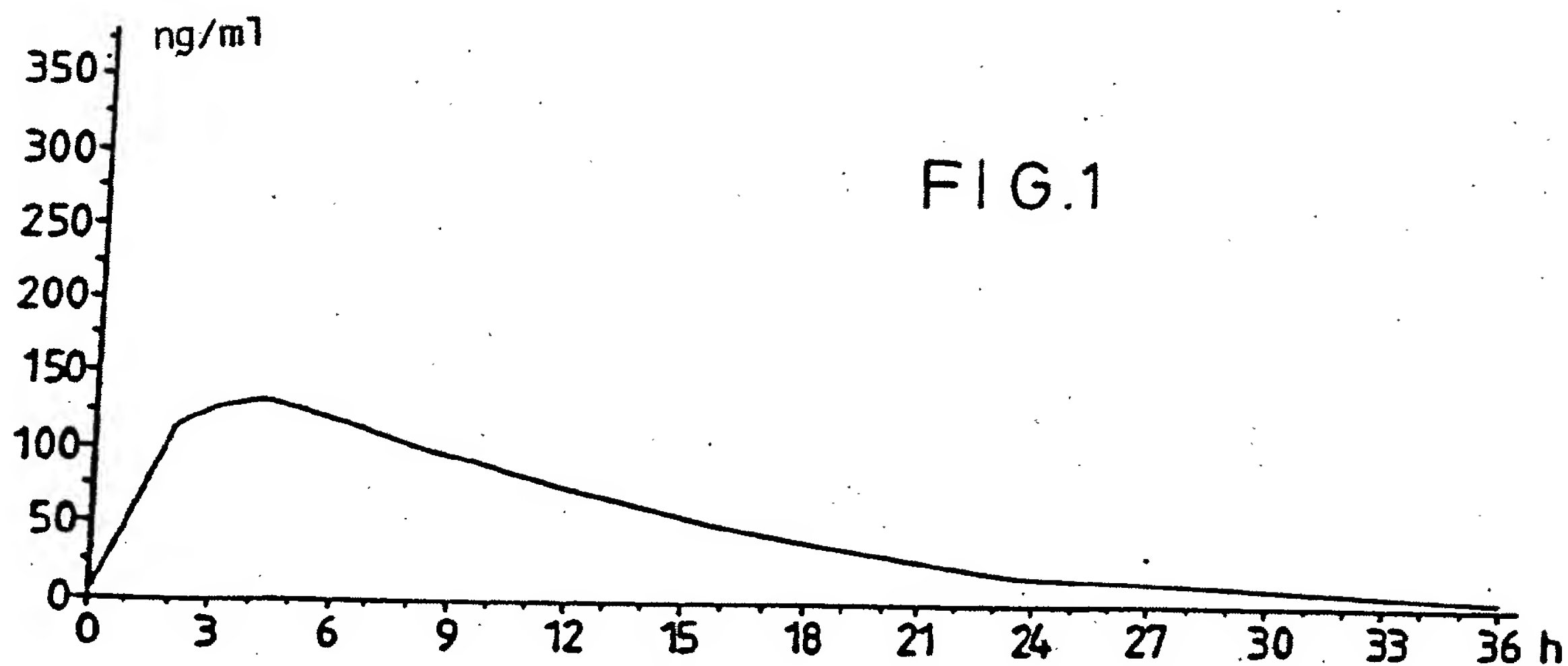
15

Ein Plasmaprofil, das in einem Versuch mit fünf gesunden männlichen Freiwilligen nach Verabreichung von Einzeldosen der obigen Tablette aufgenommen wurde, ist in Fig. 2 im Vergleich zur Verabreichung eines handelsüblichen Präparats von Tramadoltropfen 100 mg dargestellt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Orale pharmazeutische Präparation mit kontrollierter Freisetzung, die sich für eine Dosierung in Abständen von zwölf Stunden eignet und 50 bis 400 mg Tramadol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon (berechnet als Hydrochlorid) in einer Matrix mit kontrollierter Freisetzung enthält, wobei die Matrix 1 bis 80 Gew.-% eines oder mehrerer hydrophiler oder hydrophober Polymere enthält, vorzugsweise einen Celluloseether, und in vitro die folgende Auflösungsgeschwindigkeit aufweist, gemessen unter Anwendung der PH.Eur. Paddle Method bei 100 U/min in 900 ml 0,1 N Salzsäure bei 37°C und mit UV-Nachweis bei 270 nm:
 - 5 bis 50 Gew.-% Tramadol nach 1 Stunde freigesetzt,
 - 10 bis 75 Gew.-% Tramadol nach 2 Stunden freigesetzt,
 - 20 bis 95 Gew.-% Tramadol nach 4 Stunden freigesetzt,
 - 40 bis 100 Gew.-% Tramadol nach 8 Stunden freigesetzt,
 - mehr als 50 Gew.-% Tramadol nach 12 Stunden freigesetzt,
 - mehr als 70 Gew.-% Tramadol nach 18 Stunden freigesetzt,
 - mehr als 80 Gew.-% Tramadol nach 24 Stunden freigesetzt.
2. Dosierungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix mit kontrollierter Freisetzung einen Celluloseether aufweist, der eine Alkylcellulose ist.
3. Dosierungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix mit kontrollierter Freisetzung mindestens ein Alkyl, vorzugsweise C₁- bis C₆-Alkylcellulose, und mindestens einen aliphatischen C₁₂- bis C₃₆-, vorzugsweise C₁₄- bis C₂₂-Alkohol, sowie wahlweise mindestens ein Polyalkylenglycol, vorzugsweise Polyethylenglycol, aufweist.
4. Dosierungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens eine Alkylcellulose Ethylcellulose ist.
5. Dosierungsform nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierungsform 1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 15 Gew.-%, einer oder mehrerer Alkylcellulosen enthält.
6. Dosierungsform nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der aliphatische Alkohol Laurylalkohol, Myristylalkohol, Stearylalkohol oder vorzugsweise Cetylalkohol oder Cetostearylalkohol aufweist.

7. Dosierungsform nach einem der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierungsform 5 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 25 Gew.-%, aliphatischen Alkohol enthält.



MITTLERES PLASMAPROFIL (n = 5)

